

# ESCOLAR DE 7 AÑOS CON FIEBRE Y HEPATOESPLENOMEGALIA, REPORTE DE CASO

A 7 YEARS OLD GIRL WITH FEVER AND HEPATOSPLENOMEGALY, A CASE REPORT

Consuelo Luna-Muñoz<sup>1</sup>, Gary Carhuamaca-López<sup>1,2</sup>, Rolando Vásquez-Alva<sup>3</sup>, Erick Mattos-Villena<sup>4</sup>

## RESUMEN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), es poco frecuente, se origina por una disfunción de la inmunidad celular por una alteración de las células NK (primario) o por una proliferación excesiva de macrófagos activados (secundario). Se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia.

En conclusión, ante fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenia se debe de considerar el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH).

**Palabras clave:** Fiebre; Hepatoesplenomegalia; Citopenia. (fuente: DeCS BIREME)

## ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is rare, is caused by a dysfunction of cellular immunity by an alteration of NK cells (primary) or by an excessive proliferation of activated (secondary) macrophages. It is characterized by fever, hepatosplenomegaly, cytopenia, hemophagocytosis, hypertriglyceridemia and / or hypofibrinogenemia.

In conclusion, in the presence of fever, hepatosplenomegaly and cytopenia, the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) should be considered.

**Key words:** Fever; Hepatosplenomegaly; Cytopenia. (source: MeSH NLM)

## INTRODUCCIÓN

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una entidad clínica poco frecuente, cuyo origen es una disfunción de la inmunidad celular, bien por una alteración de las células NK (primario) o por una proliferación excesiva de macrófagos activados, secundaria a una reacción inflamatoria exagerada (secundario). Se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, precedido en muchos pacientes de infección respiratoria superior o gastrointestinal.

Pueden existir adenopatías y rash maculopapular purpúrico<sup>1,2</sup>.

El diagnóstico de la HLH requiere de una alta sospecha clínica, se debe considerar simultáneamente los datos clínicos y de laboratorio, sin olvidar las variables inmunológicas, es por este motivo que presentamos este caso clínico.

## REPORTE DE CASO

Paciente de 7 años, de sexo femenino, procedente de Iquitos – Loreto, ingresa al servicio de emergencia

<sup>1</sup>Pediatra, Servicio de Emergencia Pediátrica - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

<sup>2</sup>Docente de la Universidad Alas Peruanas.

<sup>3</sup>Emergenciólogo, Departamento de Emergencia - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

<sup>4</sup>Hematólogo pediatra- Departamento de Hematología Clínica - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

**Citar como:** Consuelo Luna-Muñoz, Gary Carhuamaca-López, Rolando Vásquez-Alva, Erick Mattos-Villena. Escolar de 7 años con fiebre y hepatoesplenomegalia, reporte de caso. [Reporte de Caso] 2018;18(1):82-85. DOI 10.25176/RFMH.v18.n1.1274

pediátrica el 04/09/17, con un tiempo de enfermedad de un mes, por presentar fiebre intermitente, con pico máximo de 38,6°C a predominio vespertino, hiporexia, adenopatías cervicales y distensión abdominal, se agrega ictericia, dolor abdominal y rectorragia. En las dos últimas semanas, previo a su ingreso al hospital, los síntomas mejoran, pero la paciente persiste febril, con adenopatías cervicales y hepatoesplenomegalia, motivo por el cual es referida a nuestro hospital.

Antecedentes personales y familiares: Gemelar I, parto domiciliario, a término. Niega alergia a medicamentos. Hace 3 años diarrea crónica y fiebre prolongada. Hospitalizada hace 1 año por tuberculosis peritoneal (tratamiento completo por 6 meses) asociada a desnutrición crónica. Padre con tuberculosis pulmonar (2012), recibió tratamiento por 6 meses.

Examen físico: Peso 15 Kg. T° de 39,8°C, resto de constantes normales. Afectación del estado general, mal estado de nutrición. Palidez de piel, no exantemas ni petequias. Mucosas parcialmente hidratadas. Adenopatías laterocervicales, de pequeño tamaño, no a otros niveles. Hiperemia faríngea. Ictericia conjuntival. No signos de dificultad respiratoria. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen distendido, blando y depresible, no doloroso a la palpación, hepatomegalia y esplenomegalia, a 7 cm del reborde costal derecho (RCD) y 5 cm del reborde costal izquierdo (RCI), respectivamente. No afectación articular. Neurológico normal.

### Exámenes Auxiliares

- Hemograma: leucocitos 5.400/ $\mu$ l (neutrófilos 35%, cayados 6%, linfocitos 54%, monocitos 4%), Hb 7,8 g/dl, Htco 23,9, VCM 71 y plaquetas 99.000/ $\mu$ l.
- Estudio de coagulación: TP: 15,5 seg., fibrinógeno: 104 mg/dl, Ferritina: 339 ng/dl, VSG: 69 mm/h.
- Bioquímica: PCR 14,1 mg/dl, glucosa 81 mg/dl, urea 23 mg/dl, creatinina 0,35 mg/dl, bilirrubina directa 2,61 mg/dl, bilirrubina indirecta 5,2 mg/dl, Na

139 mosm/l, K: 4 mosm/l, GOT: 181 U/l, GPT: 163 U/L, GGT: 214 U/L, LDH: 144 U/L, Albumina: 1,91 g/dl, Triglicéridos: 481 mg/dl.

- Ex. de orina: normal, salvo cetonuria y proteinuria 1+ Aglutinaciones, Brucella, TORCH, HTLV, VIH, BK y Hepatitis virales: negativos, VEB IgG: positivo. Hemocultivo y urocultivo: negativo.
- Radiografía de tórax: derrame pleural escaso.
- Mielograma: Histiocitos con hematófagocitosis.
- Anatomía Patológica de Ganglio cervical izquierdo: Ganglio linfático con hiperplasia folicular, histiocitosis sinusal.
- Esofagograma (12/09/17): Retardo de vaciamiento gástrico, no reflujo gastroesofágico.
- Ecocardiograma (13/09/17): Normal.
- Ecografía doppler abdominal (13/09/17): Hepatoesplenomegalia, flujometría porta en límite inferior normal, edema portal, leve ascitis, derrame pleural escaso bilateral.
- Colangiografía (23/09/17): Hepatomegalia marcada y esplenomegalia sin lesiones focales, múltiples ganglios retroperitoneales a manera de conglomerado, superiores, inferiores, mesentéricos y en las cadenas ilíacas, escaso líquido perihepático.
- Survey Óseo (25/09/17): Densidad ósea levemente disminuida.
- Colonoscopia (02/10/17): Proctocolitis inespecífica.
- Endoscopia Alta (05/10/17): Gastroduodenitis inespecífica.
- Ecografía cervical (06/10/17): Nódulos hipogénicos que miden 13 a 17 mm en región submaxilar derecha, en región supraclavicular izquierda y cadena yugular interna.
- Gammagrafía (06/10/17): Ganglios intraparotídeos y mediastinales con un incremento del metabolismo de etiología indeterminada.

### MIELOGRAMA

Médula Ósea con espículas, Celularidad 70%, heterogénea.  
Relación M/E: 3/1.  
Serie eritroide, diferenciada hasta ortocromáticos.  
Serie mieloide, en diferentes estadios de maduración hasta segmentados.  
Observan Histiocitos con Hemofagocitosis (fagocitosis de eritrocitos y plaquetas).  
Células plasmáticas ocasionales.  
Linfocitos de aspecto maduro.  
Megacariocitos, productores.  
No se observa blastos. No se observa células ajenas a la médula ósea.

**CONCLUSIÓN:** Linfocitosis d/c primaria versus secundaria.

La linfocitosis hemofagocítica (HLH), se origina por alteraciones en la función de los linfocitos T citotóxicos y de las células natural killer (NK). Se clasifica en primaria, secundaria y síndromes de activación macrofágica<sup>1</sup>.

El HLH primaria incluye las formas familiares asociadas a mutaciones en los genes y las formas asociadas a inmunodeficiencias, se dan en niños menores de 18 meses, su herencia es autosómica recesiva y habitualmente su curso es más grave<sup>3</sup>.

Si los pacientes no presentan mutaciones genéticas, asociación familiar y recurrencias, se clasifican como HLH secundarias, siendo la forma más frecuente la que se asocia a infecciones virales (virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus herpes simple, virus de la gripe aviar, virus de la inmunodeficiencia humana), bacterias (micobacterias, brucella y salmonella), hongos (cándida) y parásitos (Leishmania), en ocasiones secundaria a enfermedades autoinmunes, llamado síndrome de activación macrofágica; con menor frecuencia aparece asociado a enfermedades malignas y del sistema hematopoyético<sup>3</sup>.

El síndrome de activación macrofágica ocurre como complicación de algunas enfermedades autoinmunes, es una variante de las formas secundarias<sup>2</sup>.

Con respecto al cuadro clínico inicial de la HLH es inespecífico, muy similar a infecciones comunes, como infección respiratoria superior o gastrointestinal, fiebre de origen desconocido, neoplasias, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, posteriormente se define el cuadro clínico característico, con fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, pueden existir adenopatías y rash maculopapular purpúrico, presencia de hemofagocitosis en médula ósea, o en biopsia de hueso, ganglio o de hígado; algunos pacientes pueden presentar síntomas neurológicos<sup>1</sup>.

Se reporta que la fiebre está presente hasta en un 100% de los casos<sup>4</sup>, la esplenomegalia en el 81.8%<sup>4</sup>, la bicitopenia, hipertrigliceridemia y ferritina > 500 ng/ml se encuentran sólo en la mitad de los casos, la fiebre de origen desconocido es frecuente y diferenciarla de otras causas puede ser difícil. Al inicio, la mayoría de los pacientes tienen hepatitis<sup>2</sup>.

Las alteraciones analíticas características son: pancitopenia, aumento de ferritina, triglicéridos y LDH, discreta elevación de enzimas hepáticas, coagulopatía, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia, hemofagocitosis y aumento de CD25 soluble en sangre. En las formas primarias el diagnóstico de

certeza se realiza mediante el diagnóstico molecular.

En las formas secundarias deben cumplirse al menos 5 de los 8 criterios siguientes<sup>1</sup>:

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias (que afecta a  $\geq 2$  de 3 células linajes)
  - ✓ Nivel de hemoglobina <9 g / dL (<10 g / dL en menores de 4 semanas de edad)
  - ✓ Plaquetas <100  $\times 10^3$  / mL
  - ✓ Neutrófilos <1  $\times 10^3$  / mL
- Hipertrigliceridemia ( $\geq 265$  mg/dl) y/o hipofibrinogenemia ( $\leq 1.5$ g/L)
- Hemofagocitos en médula ósea o bazo o ganglios linfáticos, y no evidencia de malignidad
- Actividad de células NK baja o ausente
- Ferritina  $\geq 500$  mcg / L
- Nivel de CD25 soluble de  $\geq 2,400$  U / mL

Ante un niño con fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenia progresiva de causa desconocida deberá pensarse siempre en HLH, el diagnóstico debe ser precoz para iniciar el tratamiento lo más pronto posible, siendo clave para la supervivencia del paciente.

El tratamiento de HLH depende de la causa de fondo y de la gravedad de la presentación. En 1994, la Histiocyte Society publica un protocolo de tratamiento internacional para HLH (HLH-94), que se enfoca en la combinación de quimioterapia e inmunoterapia (etopósido, corticosteroides, ciclosporina A, y en ciertos pacientes, metotrexato intratecal), seguido de un trasplante de médula ósea para pacientes con F-HLH o enfermedad recurrente. Posteriormente, la Sociedad de Histiocitos diseña un nuevo protocolo, HLH-2004, que adiciona ciclosporina al inicio de la fase de inducción y agrega corticosteroides junto con metotrexato a la terapia intratecal<sup>1,3,4</sup>.

En la HLH secundaria a infecciones, trastornos hematológicos, oncológicos o reumatológicos se prioriza el tratamiento de la enfermedad de fondo; en el caso de infecciones a parte del tratamiento específico se indica inmunoglobulina y corticoides<sup>1,5,6</sup>.

## DISCUSIÓN

Nuestra paciente con afectación del estado general, fiebre de origen desconocido, hepatoesplenomegalia y anemia fue hospitalizada con el diagnóstico inicial de síndrome de mononucleosis infecciosa a descartar infección crónica de virus de Epstein Barr (VEB), síndrome hemofagocítico a descartar linfocitosis

hemofagocítica secundaria, síndrome linfoproliferativo a descartar leucemia versus linfoma y desnutrición crónica, se le solicita en forma progresiva diferentes exámenes auxiliares con la finalidad de establecer el diagnóstico definitivo e instaurar el tratamiento adecuado.

La paciente cumple con los siguientes criterios para diagnóstico HLH: Fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia/hipofibrinogenemia, hemofagocitos en médula ósea y ganglios linfáticos y ferritina baja en sangre.

Se confirma el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por virus de Epstein Barr, por lo que empieza el tratamiento en base al Protocolo HLH 2004.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, aunque la HLH es una condición médica potencialmente mortal, los signos y síntomas, incluyendo fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia, pueden ser inespecíficos, el índice de sospecha debe

mantenerse alto, especialmente en el contexto de ciertos trastornos clínicos, como los diagnósticos infecciosos, hematológicos, reumatológicos y los estados de inmunosupresión. El tratamiento es múltiple y está dirigido a reducir la respuesta hiperinflamatoria al mismo tiempo que se dirige al mecanismo patológico subyacente. El diagnóstico precoz con un manejo oportuno es imprescindible ya que la tasa de supervivencia es sombría si no se inicia un tratamiento oportuno.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de interés:** La autora declara no tener conflictos de interés en relación al contenido de este documento.

**Recibido:** 10 septiembre del 2017

**Aprobado:** 30 de octubre del 2017

**Correspondencia:** Consuelo Luna Muñoz

**Dirección:** Servicio de Emergencia Pediátrica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María, Lima - Perú 15072

**Teléfono:** (01) 2654901 anexos - 3296 - 1395

**Correo:** luna\_consuelo@yahoo.es

REPORTE DE CASO

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esteban Y, L. O. de Jong J., Teshner M. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Annals*. 2017;46(8):309-313.
2. Espinosa K, Garciadiago P, León E. Síndrome hemofagocítico. *Conceptos actuales*. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:431-7.
3. Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (I): concepto, clasificación, fisiopatología y clínica. *An Pediatr Contin*. 2013;11(5):237-44.
4. Dapena J.L, Díaz de Heredia C, Bastida P, Llorca A., Elorza I, Olivé T., et al. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(2):110-6
5. Verdugo L. Patricia, Rodríguez Z. Natalie, Tordecilla C. Juan, Soto A. Verónica. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría: Experiencia clínica en ocho casos. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2005 Ago [citado 2017 Sep. 10]; 76( 4 ): 397-403. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062005000400010&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062005000400010&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062005000400010>.
6. Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: pathogenesis and treatment. *Front Pediatr*. 2016;4:47. doi: . doi:10.3389/fped.2016.00047.

Indizado en:  
**latindex**

<http://www.latindex.org/latindex/ficha?folio=14280>

